



VIGILANCIA ACTIVA EN PACIENTES CON NODULO TIROIDEO Y BACAF BETHESDA IV

CARLOS ANDRES GARCIA LOZANO

Director:

Álvaro Sanabria Quiroga

Trabajo de Investigación para obtener el título de:
Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2020

RESUMEN

Introducción: El reporte de nódulos tiroideos Bethesda IV es un diagnóstico indeterminado con sospecha de malignidad entre el 10 al 40%. En los casos de malignidad, predomina la variante folicular del cáncer papilar de tiroides de bajo riesgo. La recomendación de actual es una lobectomía, una cirugía diagnóstica con riesgos y morbilidad, en muchos casos innecesaria. Se ha escrito muy poco sobre el manejo conservador o la vigilancia activa en los pacientes con nódulos Bethesda IV. Se plantea describir las características de una cohorte sometida a vigilancia activa. **Métodos:** Estudio descriptivo de cohorte histórica de pacientes con nódulos Bethesda IV con vigilancia activa en una institución de cabeza y cuello en Medellín desde octubre 2018 a diciembre 2019. **Resultados:** Se analizaron 51 pacientes, la edad promedio fue 53 años (0-80), 82% fueron mujeres, el tamaño promedio del nódulo fue $16,04 \pm 7,3$ mm (5-50mm). Los informes de ecografía y citología fueron muy heterogéneos. Se documentó crecimiento > 3 mm en 4 pacientes (7,84%). Tres pacientes se operaron y en un caso se reportó cáncer papilar de tiroides. La mediana de supervivencia libre de cirugía a 24 meses fue de 95,8% (IC95% 0,73-0,99). **Conclusión:** La estrategia de vigilancia activa en pacientes con nódulos Bethesda IV es factible en nuestra población como alternativa a la tiroidectomía diagnóstica. Se requieren estudios adicionales con mayor número de pacientes y tiempo de observación.

Palabras Clave: Nódulo Tiroideo, Neoplasias de la Tiroides, Vigilancia Activa, Biopsia con Aguja Fina, Citología.

Introducción

El estudio de los nódulos tiroideos y el riesgo asociado a malignidad se establece por las características ecográficas y el método más costo-efectivo es la realización de una Biopsia por Aspiración Con Aguja Fina (BACAF), definida con los criterios diagnósticos de Bethesda (1–3). Este sistema ofrece seis categorías diagnósticas, cada una con un riesgo de malignidad diferente y es a partir de estas categorías que se define el manejo del nódulo tiroideo, Tabla 1 (2).

Las guías de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) establecen las recomendaciones para las categorías diagnósticas donde aquellas con alto riesgo de malignidad como Bethesda V y VI, se manejan con cirugía o vigilancia activa en casos seleccionados, mientras que las lesiones benignas Bethesda II, se observan o no requieren de manejos adicionales (4).

Las categorías indeterminadas como Bethesda III y IV constituyen un reto diagnóstico (1,2). Los nódulos Bethesda IV representan lesiones con crecimiento de patrón folicular con alteración de la arquitectura y con algunos cambios nucleares leves que no impliquen sospecha de carcinoma papilar de tiroides. Tienen riesgo de malignidad entre el 10-40% y su dificultad diagnóstica radica en la necesidad de la evaluación completa de la cápsula y de la invasión vascular para diferenciar entre una lesión benigna tipo adenoma o un carcinoma (2,4–7). Los criterios para el diagnóstico Bethesda IV se describen en la Tabla 2 (8).

La mayoría de las lesiones malignas que se reportan posterior a un informe Bethesda IV, corresponden en realidad a la variante folicular del cáncer papilar de tiroides (VFCPT) (5,7,9,10) y recientemente a su variante encapsulada que se ha descrito como una neoplasia no invasiva y como una entidad diferente denominada neoplasia tiroidea folicular no invasiva con características nucleares tipo papilar, (NIFTP) del inglés, “*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*” que ha demostrado un comportamiento no agresivo e incluso se ha cambiado su nombre de carcinoma por neoplasia y ha sido incluido en los lineamientos de las guías ATA (6,11,12). En una serie reciente de 1379 nódulos tiroideos con neoplasia folicular sometidos a cirugía, se obtuvo un diagnóstico de malignidad en el 34% y de estos ninguno fue cáncer folicular (7). En series más antiguas el diagnóstico de cáncer folicular oscila entre el 16 y el 24% (10).

La variante conocida como carcinoma de células de Hürtle o variante de células oncocíticas, es una variante agresiva y representada en la histopatología por células oncocíticas en su mayoría. Sin embargo, estas células pueden estar presentes en algunas condiciones inflamatorias benignas,

requiriendo de igual forma, del espécimen quirúrgico para establecer el diagnóstico de carcinoma vs adenoma según si existe invasión a la cápsula o a los vasos (4,5).

Recientemente, se ha introducido la posibilidad de usar pruebas moleculares para identificar las posibles mutaciones genéticas que orienten hacia las variantes agresivas y con mayor riesgo de malignidad. Sin embargo, estas pruebas no están disponibles en todos los países por sus costos y si bien, se han venido perfeccionando, aún la evidencia es muy débil para hacer una recomendación específica (4,6,13,14). La ATA recomienda que, en ausencia de pruebas moleculares, la cirugía es el tratamiento ideal, preferiblemente lobectomía (4,6).

La ultrasonografía constituye la primera herramienta diagnóstica de cualquier sospecha de lesión nodular en la tiroides (4).

Ciertas características han demostrado mayor especificidad para carcinoma papilar de tiroides, y se estadifican en niveles de sospecha según su ecogenicidad, composición, bordes, o presencia de microcalcificaciones. La mayor sospecha se presenta en las lesiones sólidas, hipoecoicas o muy hipoecoicas, márgenes irregulares y con presencia de microcalcificaciones. La ATA ha creado un patrón de sospecha ecográfica que permite orientar sobre el nivel de sospecha y la indicación de tamaño para la realización de BACAF (Tabla 3) (4).

Debido a la irregularidad y en la diversidad en los reportes para definir un mismo criterio, el Colegio Americano de Radiólogos (ACR) lanza una escala con el objetivo de una realización práctica, universal y relativamente sencilla, basada en la evidencia, que permitiera unificar criterios y abarcar la totalidad de los parámetros sospechosos dentro del informe y orientar los nódulos con mayor riesgo. Esta escala se conoce como TIRADS y contiene cinco características a evaluar que son composición, ecogenicidad, forma, márgenes y focos ecogénicos. Le da un valor numérico a cada característica y al final realiza una sumatoria que permite el diagnóstico final (15) (figura 1).

En un estudio de 1293 pacientes, no se lograron clasificar 3,4% por criterios ATA, de los cuales 18,2% eran malignos, al compararlos con la escala TIRADS (16). Para el presente estudio se evaluaron los criterios TIRADS en los informes ecográficos.

El diagnóstico de nódulos tiroideos ha aumentado gracias al mejor rendimiento del ultrasonido y a su mayor prescripción por síntomas deglutorios y otros ajenos a la tiroides, llevando a un mayor número de nódulos incidentales o “incidentalomas”, y por ende a un mayor número de BACAF (17).

Este aumento en la identificación de nódulos asintomáticos ha conllevado un aumento en el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides menores de 1 cm y entre 1 y 2 cm, sin que represente un cambio en la supervivencia global de la enfermedad, lo que lleva a cuestionar la real importancia clínica sobre la detección de estos carcinomas de menor tamaño, en su mayoría de bajo riesgo.

Es así como han surgido propuestas que evalúan la posibilidad de realizar vigilancia activa en nódulos con BACAF Bethesda V y VI seleccionados y solo realizar manejo quirúrgico a aquellos que evidencien crecimiento > 3 mm o presencia de compromiso metastásico ganglionar con resultados prometedores en nódulos de hasta 1,5 cm (18–20).

De esta manera, considerando que la mayoría de las lesiones Bethesda IV son benignas, y en los casos, donde posterior a un procedimiento se ha evidenciado malignidad, corresponden en su mayoría a variante folicular de cáncer papilar de tiroides de bajo riesgo que incluso pueden ser susceptibles de manejo con vigilancia activa, se podría inferir que los nódulos reportados como Bethesda IV que no exhiban características ecográficas o citopatológicas altamente sospechosas, es posible considerar la estrategia vigilancia activa y seguimiento imagenológico, usando el esquema ya aceptado para pacientes con nódulos tiroideos y biopsia Bethesda V y VI (18–20).

Se ha escrito muy poco sobre el manejo conservador de los nódulos Bethesda IV, quedando principalmente para los pacientes con morbilidades o alto riesgo quirúrgico o aquellos quienes no aceptan un tratamiento quirúrgico (6,9,21). El presente estudio se plantea describir las características clínicas, imagenológicas y citológicas de una cohorte de pacientes llevados a vigilancia activa con Bethesda IV y su comportamiento en el tiempo durante la observación.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte histórica de los pacientes con nódulo tiroideo y reporte de BACAF Bethesda IV atendidos en una institución de cirugía de cabeza y cuello en la ciudad de Medellín entre el 01 de octubre de 2018 y el 31 de diciembre de 2019, mayores de 18 años, que no fueron llevados a tratamiento quirúrgico por cualquier causa y que se incluyeron en un programa de vigilancia activa. Se describen las características clínicas, imagenológica y citológicas. También se describe la incidencia de cirugía, la razón de la intervención quirúrgica y la supervivencia libre de cirugía en el periodo de estudio. Se excluyeron los pacientes que presentaran un segundo cáncer en cabeza y cuello y aquellos con evidencia malignidad o compromiso ganglionar o a distancia.

Se revisaron los reportes de los informes de ecografía y del resultado de patología de la biopsia tipo BACAF a fin de evidenciar las características más frecuentemente reportadas en comparación con las recomendaciones TIRADS y Bethesda. Se comparó el tamaño entre la primera y la última ecografía evaluando crecimiento de la lesión definido como $> 3\text{mm}$ en ecografía durante su observación, extensión extra-tiroidea, evidencia clínica o imagenológica de compromiso ganglionar. La supervivencia libre de cirugía se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica. Los datos son expresados por medio de medidas de tendencia central y dispersión. La variable tiempo al evento se analizan con la gráfica de Kaplan-Meier

Resultados

En total se analizaron 51 pacientes con diagnóstico Bethesda IV que consultaron desde el 01 de octubre de 2018 al 31 de diciembre de 2019. El promedio de edad fue de $53,04 \pm 14,7$ años (rango 20-80). Cuarenta y dos (82%) de los 51 pacientes fueron mujeres. El tamaño promedio fue de $16,04 \pm 7,3$ mm (rango 5-50mm). Ocho pacientes (15,7%) tenían nódulos menores de 1 cm, 19 (37,3%) entre 1 y 1,5 cm, 20 (39,2%) entre 1,5 y 2,5 cm y 4 (7,8%) tenían nódulos mayores de 2,5 cm.

Características ecográficas.

Los reportes de las ecografías fueron muy variables entre sí, según la persona que los realiza y el periodo en el tiempo y la adherencia a los criterios ya sea de la ATA o de TIRADS, en el presente estudio se tuvieron en cuenta los criterios TIRADS.

La multicentricidad se informó en 50 pacientes, presentando más de un nódulo en el 56%, además del nódulo sospechosos o de mayor tamaño. La localización más frecuente del nódulo a estudio fue en lóbulo derecho (54,9%), seguido por el lóbulo izquierdo (37,25%) y con menor proporción en el istmo (7,84%).

La ecogenicidad del nódulo en estudio fue reportada en 36 (70,6%) casos, siendo más frecuente los nódulos hipocogénicos (61,1%) y los menos frecuentes los hiperecogénicos (2,8%).

La composición del nódulo no estuvo descrita en el 51%, entre los que se reportaron, los nódulos sólidos fueron los principalmente encontrados (72%).

Los bordes de la lesión nodular fueron reportados en 23 pacientes (45,1%) de los cuales 19 fueron bordes lisos (82,6%). La presencia o no de focos ecogénicos fue reportada en el 51%, donde el hallazgo más frecuente fue la ausencia de focos o calcificaciones en el 61,5% seguido por las macrocalcificaciones (19,2%).

El parámetro menos reportado en los informes ecográficos fue la forma “más alto que ancho” que solo fue reportado como negativo en 2 casos. La conclusión de los hallazgos usualmente fue personal y abierta. La clasificación TIRADS como sumatoria de criterios, fue informada solo en el 21,6%. La totalidad de los hallazgos de las características ecográficas se describen en la tabla 4.

Características de la biopsia (BACAF).

De los cinco parámetros descritos por la clasificación de Bethesda para el diagnóstico de la categoría IV, el 60,8% reportó 3 o más de estos en sus informes (figura 2). Los criterios diagnósticos reportados con mayor frecuencia fueron la preparación moderada o marcadamente celular (78,4%) y la alteración de la arquitectura (82,4%), y descritas como positivas en el 95% y 97,6% respectivamente. Otros criterios se reportaron con menor proporción, como es el caso de la presencia o no de atipia nuclear (45,1%), coloide escaso o no (58,8%). El criterio de uniformidad celular se reportó solo en el 19,6%. (tabla 5). La sospecha de neoplasia de células oncocíticas o células de Hürtle se presentó en nueve pacientes (18,8%).

Seguimiento y cirugía

La mediana y el promedio de seguimiento fue de 15,34 y 19,8 meses respectivamente. (rango 3-75 meses). 66,7% tuvieron un seguimiento mayor a un año y 25,5% tuvieron seguimiento superior a dos años. Seis pacientes (11,8%) tuvo seguimiento menor de 6 meses.

Treinta y uno (60,78%) de los 51 pacientes permanecieron estables o disminuyeron en su tamaño. Se presentó crecimiento mayor de 3 mm en cuatro pacientes (7,84%) (figura 3). Tres (5,8%) fueron operados, en dos casos por crecimiento y en un caso por decisión del cirujano. En uno de los 3 casos llevados a cirugía se reportó carcinoma papilar de tiroides y se intervino con un tamaño de 17 mm, sin crecimiento previo y correspondió al paciente operado por decisión del cirujano con un carcinoma de bajo riesgo. En los dos pacientes restantes se documentó adenoma folicular y bocio.

Ninguno de los pacientes reportados con sospecha de neoplasia de células oncocíticas fue llevado a cirugía ni presentó crecimiento durante la observación. Ninguno de los nódulos en estudio presentó adenopatías o evidencia de compromiso ganglionar en el cuello. La supervivencia sin cirugía a 24 meses fue de 95,8% (IC95% 0,73-0,99). (figura 4)

Discusión

En el presente estudio de pacientes con Bethesda IV no llevados a cirugía, en términos sociodemográficos la población fue similar a los esperado en los pacientes con esta condición, y al igual que la literatura, los nódulos diagnosticados se encontraban en promedio entre 1 – 2 cm (17). La mayoría corresponden a pacientes con hallazgos incidentales en estudios ecográficos por síntomas no relacionados con la glándula tiroidea, lo que en términos generales también es parte del sobrediagnóstico que se evidencia con frecuencia en el hallazgo de los nódulos tiroideos, que de otra forma habrían pasado desapercibidos.

La información de la ecografía fue muy variada tanto en el tipo de reporte como en el lenguaje expresado en los reportes haciendo en ocasiones difícil su interpretación, esta heterogeneidad no es solo interobservador sino intraobservador y es uno de los inconvenientes en la unificación de los criterios que describe la ACR en su intención de universalización del TIRADS (15), esto conlleva a los bajos reportes en algunos parámetros como es el caso de la composición sólida, la cual en muchos casos no se especificó y se describe junto a las demás características quizá asumiendo como sólido pero en el informe no es explícita este tipo de información, un ejemplo es “nódulo hipoecógeno con calcificaciones burdas”. En otras ocasiones se presenta omisión del parámetro quizá porque no era exhibida por el nódulo, pero al no registrarse esta condición en el informe no es posible establecer si fue realmente evaluada. Los hallazgos más prevalentes en los informes ecográficos fue la falta de reporte en la totalidad de las características de las escalas TIRADS o ATA, lo que demuestra aun la falta de uniformidad y consenso en nuestro medio.

Respecto a la citología, los hallazgos también fueron heterogéneos y diversos en el tipo de informe y cantidad de criterios para el diagnóstico Bethesda IV, este tipo de hallazgo es descrito ampliamente en la literatura toda vez que las categorías indeterminadas Bethesda III y IV, son las que exhiben mayor número de discordancia entre patólogos y que exhiben mayor dificultad al

momento de clasificarlas (22,23). Aun así, es de notar que las dos características al parecer de mayor trascendencia para este diagnóstico fueron la preparación hipercelular y la alteración de la arquitectura. Al igual que en la ecografía no es claro si el alto número de atipias no reportadas es debido a que no se presentaban y fueron obviadas en el informe.

Los grandes centros recomiendan conocer las estadísticas propias de cada institución con respecto a los criterios ecográficos y citológicos y así, el riesgo de malignidad propia en los diferentes estudios según cada institución (6,23). Sin embargo, es de anotar que, en nuestro sistema de salud, debido a las múltiples aseguradoras al igual que las variaciones en los convenios y prestadores, hacen que constantemente se cambie el laboratorio de patología o el radiólogo haciendo una imperiosa necesidad la convivencia con la heterogeneidad en los informes.

La recomendación actual de las guías ATA con respecto a los nódulos indeterminados Bethesda IV, es la realización de una lobectomía diagnóstica (4) y en la mayoría de los casos, terapéutica. Se basa en el riesgo de cáncer (10-40%) (2), lo que conlleva a un alto porcentaje de tiroidectomías innecesarias por nódulos benignos y complicaciones asociados a esto.

Hasta la fecha pocos datos preoperatorios permiten predecir cuales nódulos pueden ser manejados quirúrgicamente de los que no. La ecografía y las escalas de riesgo ultrasonográfico son utilizadas actualmente como criterio para la realización de BACAF (13–15,24), las cuales en muchas ocasiones se cumple el umbral para la indicación de BACAF solo con el tamaño sin que realmente exhiban características ecográficas sospechosas (4,6,23). En la mayoría de los casos, una vez se tiene la información citopatológica del BACAF poca relevancia clínica es conferida a la información ultrasonográfica para la decisión del tratamiento (23).

Diferentes autores han planteado la posibilidad de integrar los hallazgos ecográficos y citológicos junto con la clínica y las características individuales de riesgo para tomar una decisión terapéutica en los nódulos indeterminados (25–27). Esto abre la posibilidad de una integración de la clínica, la citología y las imágenes que permitan definir cuales pacientes deben ser sometidos a manejo operatorio.

En los casos que se llevaron a vigilancia, como lo demuestra en la presente cohorte, la gran mayoría permaneció estable en su tamaño con poca o nula variación en su sospecha de malignidad, teniendo en cuenta vigilancia de su tamaño o en aparición de características sospechosas o presencia de ganglios, lo que demuestra que esta estrategia es posible en nuestra población, sin embargo, se requieren estudios con mayor población y tiempo de seguimiento. No existen series a la fecha publicadas que describan esta conducta en la literatura.

Conclusiones

La estrategia de vigilancia activa en pacientes con nódulos tiroideos Bethesda IV sumados a una correlación individual de los hallazgos ecográficos y citopatológicos es factible en nuestra población y puede ser una alternativa de manejo a la tiroidectomía diagnóstica de entrada como tratamiento.

Se requieren estudios adicionales con mayor número de pacientes y tiempo de observación que permitan evaluar esta estrategia en el mediano y largo plazo.

Se requiere una optimización de los reportes ecográficos en nuestro medio con base en la estandarización y los criterios internacionales de las guías ya sea ATA o TIRADS para facilitar el abordaje inicial y seguimiento de los nódulos tiroideos.

Referencias

1. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. In: *Thyroid*. 2009. p. 1159–65.
2. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* [Internet]. 2017;6(6):217–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.09.002>
3. Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol*. 2016;60(5):399–405.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
5. Daniels GH. Follicular Thyroid Carcinoma: A Perspective. *Thyroid*. 2018;28(10):1229–42.
6. Almquist M, Muth A. Surgical management of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 2):S105–11.
7. Conzo G, Avenia N, Ansaldo GL, Calò P, De Palma M, Dobrinja C, et al. Surgical treatment of thyroid follicular neoplasms: results of a retrospective analysis of a large clinical series. *Endocrine*. 2017;55(2):530–8.
8. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. New York: Springer; 2009. Springer, Cham; 2018.
9. Kuru B, Kefeli M. Risk factors associated with malignancy and with triage to surgery in thyroid nodules classified as Bethesda category IV (FN/SFN). *Diagn Cytopathol*. 2018;46(6):489–94.
10. Conzo G, Calò PG, Gambardella C, Tartaglia E, Mauriello C, Della Pietra C, et al. Controversies in the surgical management of thyroid follicular neoplasms. Retrospective analysis of 721 patients. *Int J Surg*. 2014;12(S1):S29–34.
11. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023–9.
12. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. *American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules*

and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to. *Thyroid*. 2017;27(4):481–3.

13. Sahli ZT, Smith PW, Umbricht CB, Zeiger MA. Preoperative molecular markers in thyroid nodules. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR).
14. de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, van Engen-van Grunsven I, Hamming J, Corssmit EPM, et al. Diagnostic utility of molecular and imaging biomarkers in cytological indeterminate thyroid nodules. *Endocr Rev*. 2018;39(2):154–91.
15. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–95.
16. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: Comparison between the thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association management guidelines. *Radiology*. 2016;278(3):917–24.
17. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 Mar 19];140(4):317–22. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoto.2014.1>
18. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* [Internet]. 2010 Jan [cited 2020 Mar 19];34(1):28–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20020290>
19. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2020 Mar 19];24(1):27–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001104>
20. Sanabria A. Experience with Active Surveillance of Thyroid Low-Risk Carcinoma in a Developing Country. *Thyroid* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 18];thy.2019.0522. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2019.0522>
21. Lee SH, Baek JS, Lee JY, Lim JA, Cho SY, Lee TH, et al. Predictive factors of malignancy in thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Endocr Pathol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Mar 18];24(4):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014040>
22. Evaluation P, Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, Livolsi V a, Raab SS. Original Research A Prospective Assessment Defining the Limitations of Thyroid Nodule. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):325–32.

23. Valderrabano P, McIver B. Evaluation and Management of Indeterminate Thyroid Nodules: The Revolution of Risk Stratification Beyond Cytological Diagnosis. *Cancer Control*. 2017;24(5):1–14.
24. Valderrabano P, McGettigan MJ, Lam CA, Khazai L, Thompson ZJ, Chung CH, et al. Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Utility of the American Thyroid Association Sonographic Patterns for Cancer Risk Stratification. *Thyroid*. 2018 Aug 1;28(8):1004–12.
25. Rosario PW. Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): Importance of ultrasonography and cytological subcategory. *Thyroid*. 2014 Jul 1;24(7):1115–20.
26. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, Scutari M, Elisei R, Berti P, et al. Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: Results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):13–20.
27. Lubitz CC, Faquin WC, Yang J, Meikel M, Gaz RD, Parangi S, et al. Clinical and cytological features predictive of malignancy in thyroid follicular neoplasms. *Thyroid*. 2010 Jan 1;20(1):25–31.

Anexos

Tabla 1. Categorías diagnósticas del sistema de Bethesda para nódulos tiroideos. Adaptada de (2).

| Categoría | Diagnóstico | Riesgo de malignidad | Tratamiento usual |
|---------------------|---|----------------------|---|
| Bethesda I | No diagnóstico o insatisfactorio | 5-10% | Repetir BACAF |
| Bethesda II | Benigno | 0-3% | Seguimiento clínico y ecográfico |
| Bethesda III | Atipia de significancia indeterminada o lesión folicular de significancia indeterminada | 6-18% | Repetir BACAF, pruebas moleculares o lobectomía |
| Bethesda IV | Neoplasia folicular o sospechoso para neoplasia folicular | 10-40% | Pruebas moleculares o lobectomía |
| Bethesda V | Sospechoso para malignidad | 45-60% | Tiroidectomía total o lobectomía |
| Bethesda VI | Maligno | 94-96% | Tiroidectomía total o lobectomía |

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico citológico Bethesda IV

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">Las preparaciones citológicas son moderada o marcadamente celulares |
| <ul style="list-style-type: none">Alteración significativa en la arquitectura de las células foliculares, dado por apiñamiento celular, formación de microfóliculos y células aisladas dispersas. |
| <ul style="list-style-type: none">Las células foliculares son de tamaño normal o aumentadas de tamaño y relativamente uniformes, con citoplasma escaso o moderado. Los núcleos generalmente son redondos y ligeramente hipercromáticos con nucléolos discretos. |
| <ul style="list-style-type: none">Se puede observar algo de atipia nuclear, ya sea, núcleos aumentados, de tamaño variable y nucléolos prominentes o núcleos agrandados con irregularidad del contorno nuclear y aclaramiento de cromatina leve y/o focal. |
| <ul style="list-style-type: none">Coloide escaso o ausente. |

Tabla 3. Sospecha de malignidad según los patrones ecográficos de ATA. Adaptada de (4).

| Patrón ecográfico | Características en ecografía | Riesgo estimado de malignidad | Punto de corte para indicar BACAF |
|----------------------------|---|-------------------------------|--|
| Alta sospecha | Nódulo sólido hipoecoico o componente sólido hipoecoico de un nódulo parcialmente quístico con una o más de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Márgenes irregulares • Microcalcificaciones • Más alto que ancho • Extensión extratiroidea | >70-90% | BACAF \geq 1cm |
| Sospecha intermedia | Nódulo sólido hipoecoico con márgenes regulares sin microcalcificaciones, extensión extratiroidea, o forma más alto que ancha | 10-20% | BACAF \geq 1cm |
| Baja sospecha | Nódulo sólido isoecoico o hiperecoico , o nódulo parcialmente quístico con áreas sólidas excéntricas sin microcalcificaciones, extensión extratiroidea, o forma más alto que ancha | 5-10% | BACAF \geq 1,5 cm |
| Muy baja sospecha | Nódulos espongiiformes o parcialmente quísticos sin ninguna de las características ecográficas descritas en patrón bajos, intermedio o alto | <3% | Considerar BACAF si >2cm (Observación sin BACAF) |
| Benigno | Nódulos quísticos puros (sin componente sólido) | <1% | No requiere BACAF |

Tabla 4. Características en la ecografía n=51

| Parámetro | | Reportes n(%) | |
|-------------------------|-----------|----------------|-----------|
| Multicentricidad | | | |
| Reporte | 50 (98) | Múltiple | 28 (56) |
| NR/ND | 1 (2) | Único | 22 (44) |
| Localización | | | |
| Reporte | 51 (100) | Derecho | 28 (54,9) |
| NR/ND | 0 | Izquierdo | 19 (37,3) |
| | | Istmo | 4 (7,8) |
| Ecogenicidad | | | |
| Reporte | 36 (70,6) | Hipoecoico | 22 (61,1) |
| NR/ND | 15 (29,4) | Isoecoico | 13 (36,1) |
| | | Hiperecoico | 1 (2,8) |
| | | Muy hipoecoico | 0 |
| Composición | | | |
| Reporte | 25 (49) | Sólido | 18 (72) |
| NR/ND | 26 (51) | Pred. Sólido | 6 (24) |

| | | | |
|---------------------------|------------------|----------------------|-----------|
| | | Pred. Quístico | 1 (4) |
| | | Quístico | 0 |
| | | Espongiforme | 0 |
| Parámetro | | Reportes n(%) | |
| Bordes | | | |
| Reporte | 23 (45,1) | Lisos | 19 (82,6) |
| NR/ND | 28 (54,9) | Irregulares | 1 (4,35) |
| | | Lobulados | 1 (4,35) |
| | | Mal definidos | 2 (8,7) |
| | | Ext. Extratiroidea | 0 |
| Focos ecogénicos | | | |
| Reporte | 26 (51) | Sin calcificaciones | 16 (61,5) |
| NR/ND | 25 (49) | Macrocalcificaciones | 5 (19,2) |
| | | Periféricas | 1 (3,9) |
| | | Cola de cometa | 1 (3,9) |
| | | Focos puntiformes | 3 (11,5) |
| Mas alto que ancho | | | |
| Reporte | 2 (3,9) | Si | 0 |
| NR/ND | 49 (96,1) | No | 2 (100) |
| TIRADS | | | |
| Reporte | 11 (21,6) | TR1 | 0 |
| NR/ND | 40 (78,4) | TR2 | 0 |
| | | TR3 | 5 (45,5) |
| | | TR4 | 6 (54,5) |
| | | TR5 | 0 |

Tabla 5. Características BACAF

| Características BACAF (n=51) | | | | | | | |
|---------------------------------------|------------------|---------------|-----------|--------------------------|-----------|---------------|-----------|
| Parámetro preparación | | | | Parámetro preparación | | | |
| Moderada o marcadamente celular | | Reportes n(%) | | Coloide escaso o ausente | | Reportes n(%) | |
| Reporte | 40 (78,4) | Presente | 38 (95) | Reporte | 30 (58,8) | Presente | 27 (90) |
| NR/ND | 11 (21,6) | Ausente | 2 (5) | NR/ND | 21 (41,2) | Ausente | 3 (10) |
| Alteración arquitectura | | | | Atipia nuclear leve | | | |
| Reporte | 42 (82,4) | Presente | 41 (97,6) | Reporte | 23 (45,1) | Presente | 16 (69,6) |
| NR/ND | 9 (17,6) | Ausente | 1 (2,4) | NR/ND | 28 (54,9) | Ausente | 7 (30,4) |
| Células uniformes y citoplasma escaso | | | | Sospecha células Hürtle | | | |
| Reporte | 10 (19,6) | Presente | 6 (60) | Reporte | 48 (94,1) | Presente | 9 (18,8) |
| NR/ND | 41 (80,4) | Ausente | 4 (40) | NR/ND | 3 (5,9) | Ausente | 39 (81,2) |

Figura 1. Escala TIRADS y recomendación de BACAF. Adaptada de (15).

| Composición | | Ecogenidad | |
|---------------------|------------|----------------------|------------|
| Quístico | (0 puntos) | Anecoico | (0 puntos) |
| Esgongiforme | (0 puntos) | <u>Hiperecoico o</u> | |
| Mixto | (1 punto) | <u>Isoecoico</u> | (1 punto) |
| (quístico y sólido) | | Hipoecoico | (2 puntos) |
| Sólido | (2 Puntos) | Muy hipoecoico | (3 puntos) |

| Forma | | Márgenes | |
|--------------------|------------|--------------------------------|------------|
| Más ancho que alto | (0 puntos) | Lisos | (0 puntos) |
| Más alto que ancho | (3 puntos) | Mal definidos | (0 puntos) |
| | | Irregulares o | |
| | | Lobulados | (2 puntos) |
| | | Extensión <u>extratiroidea</u> | (3 puntos) |

| Focos Ecogénicos | |
|-----------------------------|------------|
| Ninguno o cola cometa | (0 puntos) |
| <u>Macrocalcificaciones</u> | (1 punto) |
| Calcificaciones | |
| Periféricas. | (2 puntos) |
| Focos Puntiformes | (3 puntos) |

| 0 Puntos | 2 Puntos | 3 puntos | 4 a 6 puntos | 7 o más puntos |
|---|---|---|---|---|
| TR1 | TR2 | TR3 | TR4 | TR5 |
| <ul style="list-style-type: none"> Benigno No BACAF | <ul style="list-style-type: none"> No sospechoso No BACAF | <ul style="list-style-type: none"> Sospecha leve BACAF si $\geq 2,5$ cm Vigilar si $\geq 1,5$ cm | <ul style="list-style-type: none"> Sospecha moderada BACAF si $\geq 1,5$ cm Vigilar si ≥ 1 cm | <ul style="list-style-type: none"> Sospecha Alta BACAF si ≥ 1 cm Vigilar si $\geq 0,5$ cm |

Figura 2. Criterios reportados en informe de BACAF para diagnóstico Bethesda IV (n=51)

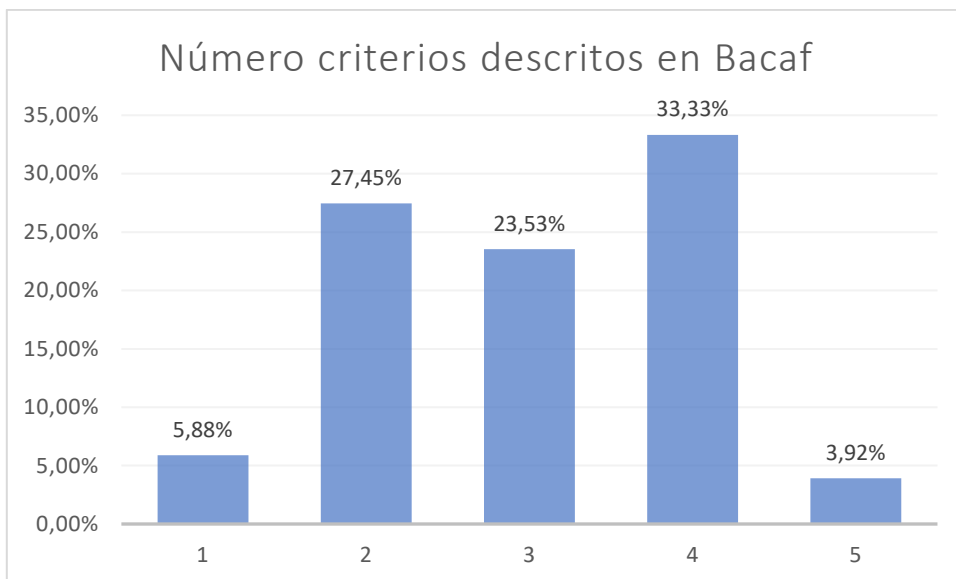


Figura 3. Variación del crecimiento del nódulo durante el seguimiento. (n=51)

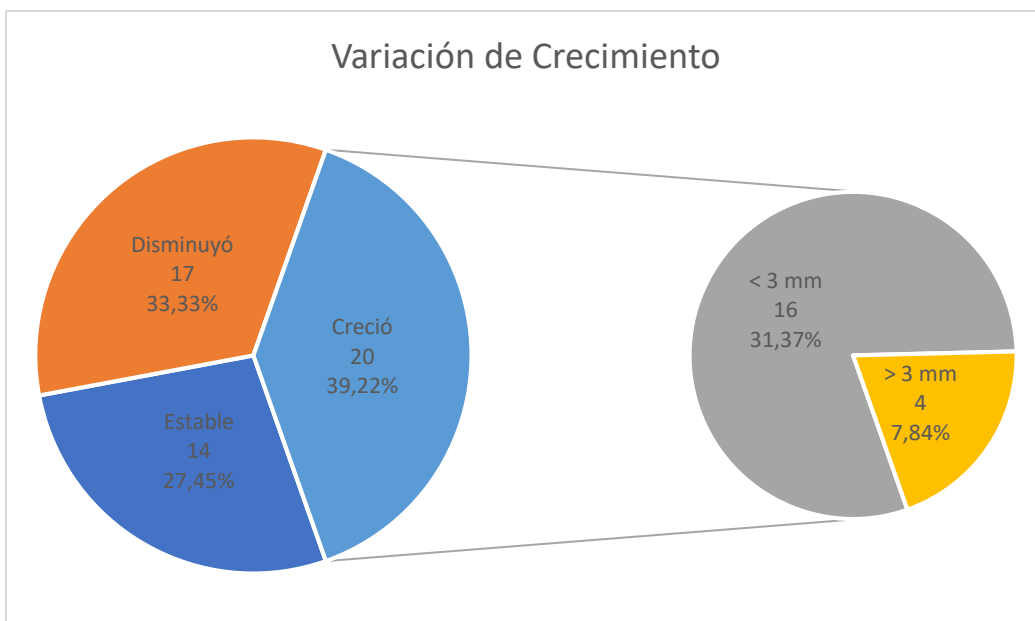


Figura 4. Supervivencia sin cirugía

